

متابولیسم اسیدهای آمینه

مقدمه:

تهیه کننده: حسین پیری

اسیدهای آمینه سه نقش مهم را در متابولیسم بر عهده دارند:

- (1) سوسترای لازم جهت سنتز پروتئین هستند.
- (2) نیتروژن را جهت سنتز سایر ترکیبات نیتروژن دار در اختیار می گذارند.
- (3) به عنوان یک ماده سوختی کاتابولیزه شده و انرژی تولید می کنند ، که علت آن قابلیت تبدیل این ترکیبات به پیش سازهایی برای تولید کربوهیدراتها و لیپیدها می باشد. به همین علت و بر این اساس اسیدهای آمینه را می توان به سه گروه تقسیم نمود :

✚ **اسیدهای آمینه گلوکوژنیک :** اسیدهای آمینه ای که پس از کاتابولیزه شدن تبدیل به پیرووات یا یکی از ترکیبات واسطه ای چرخه کربس (α -کتوگلو تارات ، سوکسینیل کو A ، فومارات و اگرالواستات) که همگی قابلیت تبدیل شدن به کربوهیدرات را دارند، گردند ، اسیدهای آمینه گلوکوژنیک نامیده می شوند.

✚ **اسیدهای آمینه کتوژنیک :** اسیدهای آمینه ای که پس از کاتابولیزه شدن تنها تبدیل به استیل کو A (پیش ساز چربیها) گردند

✚ **اسیدهای آمینه گلوکوژنیک و کتوژنیک :** اسیدهای آمینه ای هستند هم قابلیت تولید قند و هم چربی را دارند (جدول زیر).

	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
Nonessential	Alanine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
Essential	Arginine Histidine Methionine Threonine Valine	Isoleucine Phenylalanine Tryptophan	Leucine Lysine

از آنجایی که اسیدهای آمینه منبع اصلی نیتروژن برای راههای آنابولیک می باشند، برای انجام متابولیسم باید بطور دائم در دسترس باشند. به هرحال برخلاف کربوهیدراتها و لیپیدها، اسیدهای آمینه نمی توانند جهت مصارف آینده ذخیره شوند، بنابراین باید بطور منظم از طریق رژیم غذایی تامین شوند.

منابع تامین اسیدهای آمینه در بدن:

1. پروتئولیز پروتئینهای غذایی

پروتئینهای غذایی با همکاری پروتئازهای گوارشی و محیط مناسب (اسیدی معده و قلیایی روده) به اسیدهای آمینه تجزیه می شوند. پپسین به شکل پپسینوژن از سلولهای اصلی معده ترشح شده و در pH اسیدی معده و یا به طریق اتوکاتالیتیک (توسط خود پپسین) به شکل فعال تبدیل می گردد. تریپسین، کیموترپسین، الاستاز و کربوکسی پپتیدازها نیز به شکل غیرفعال توسط پانکراس بداخل روده ترشح میگردند. تبدیل تریپسینوژن به تریپسین توسط آنتریپتیداز (آنتروکیناز) مخاط دوازدهه و یا بطریق اتوکاتالیتیک (توسط خود تریپسین) صورت گرفته و سپس تریپسین سبب فعال سازی کیموتریپسینوژن ، پروالاستاز و پروکربوکسی پپتیدازها می گردد. آمینوپپتیدازها در سطح مجرای سلولهای اپیتلیال روده و دی پپتیدازها در داخل این سلولها وجود دارند. عمل دی پپتیدازها هیدرولیز دی پپتیدها و تبدیل آنها به اسیدهای آمینه آزاد می باشد ، به همین علت پس از هر وعده غذایی حاوی پروتئین تنها اسیدهای آمینه آزاد در سیاهرگ باب دیده می شود.

استثناء: روده جنین یا نوزاد قادر به جذب بعضی از پروتئینها بصورت دست نخورده (مانند: ایمونوگلوبولینها) می باشد که البته نوزادان خیلی سریع (تقریباً پس از 48 ساعت از زمان تولد) این توانایی را از دست می دهند.

مکانیسمهای انتقال اسیدهای آمینه از مجرای روده به گردش خون احتمالاً مشابه جذب گلوکز می باشد. سیستمهای مختلفی برای جذب L- آمینواسیدها و پپتیدهای کوچک وجود دارد. برخی از سیستمهای مهم انتقال اسیدهای آمینه که بصورت فعال عمل می نمایند در زیر آورده شده است. هر

یک از سیستمها اسید آمینه‌ای را انتقال می‌دهند که از لحاظ ساختاری مشابه باشند. انتقال آمینواسیدها معمولاً با انتقال سدیم (Na^+) جفت می‌گردد که در مرحله بعدی و در سمت دیگر سلول پمپ سدیم - پتاسیم ($\text{ATPase-Na}^+-\text{K}^+$)، سدیم را به بیرون منتقل می‌نماید (انتقال فعال ثانویه).

(1) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه کوچک خنثی (مانند: Thr, Ser, Ala)

(2) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه بزرگ خنثی و اسیدهای آمینه آروماتیک (مانند: Phe, Trp, Tyr, Val, Leu, Ile)

(3) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه بازی و سیستمین (مانند: Cys, Orn, Lys, Arg)

(4) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه اسیدی (مانند: Glu, Asp)

(5) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه پرولین (Pro) و گلايسین (Gly)

علاوه بر سیستمهای مذکور، یک سیستم وابسته به گلاتیون نیز برای جذب اسیدهای آمینه و برخی از پپتیدهای کوچک دیگر شرح داده شده است. این سیستم با کمک یک آنزیم متصل به غشاء بنام « γ -گلاتامیل ترانس پپتیداز» یا « γ -گلاتامیل ترانسفراز» و چندین آنزیم دیگر داخل سلولی و در طی یک واکنش چرخه‌ای که به چرخه گاما گلاتامیل معروف است باعث انتقال آمینواسیدها و ... می‌گردد.

انتقال آمینواسیدها از عرض غشاهای سلولی برای جذب گوارشی و بازجذب کلیوی آنها مهم است. در اغلب موارد مکانیسم انتقالی در این دو عضو مشابه بوده و اختلال در یک سیستم انتقال دهنده همراه با هر دو دفع گوارشی و کلیوی یک آمینواسید یا گروهی از آمینواسیدها می‌باشد. از اینرو نتیجه اختلال به صورت آمینواسیدوری و سوء جذب آمینواسید ظاهر می‌یابد.

2. تخریب پروتئینهای داخلی

روزانه حدود یک درصد از پروتئینهای بدن تجزیه و مجدداً سنتز می‌شوند (نوسازی پروتئینی). این نوسازی در بافت عضلانی بیشتر است.

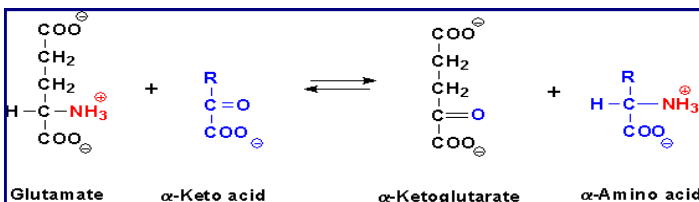
3. بیوسنتز اسیدهای آمینه

ده اسید آمینه شامل: گلايسین، سرین، سیستمین، آلانین، گلماتات، گلاتامین، آسپارتات، آسپاراژین، پرولین و تیروزین به مقادیر کافی قابل سنتز هستند و **غیر ضروری** نامیده می‌شوند. اسیدهای آمینه آرژینین و هیستیدین نیز قابل سنتز هستند ولی ظرفیت بدن برای سنتز آنها پایین می‌باشد، لذا به عنوان **نیمه-ضروری** در مواقع افزایش نیاز (بچه‌های در حال رشد و خانمهای باردار) باید توسط مواد غذایی تامین گردند. هشت اسید آمینه دیگر **ضروری** هستند. آمینواسیدهای سیستمین و تیروزین از آمینواسیدهای ضروری ایجاد می‌گردند و مابقی آمینواسیدهای غیر ضروری از واسطه‌های آمفیبولیک ساخته می‌گردند.

واکنشهای مهم در متابولیسم اسیدهای آمینه

متابولیسم (ساخت و تخریب) آمینواسیدها مستلزم برداشته شدن گروه آمین از آمینواسیدها یا انتقال گروه آمین بر روی واسطه‌های آمفیبولیک و حتی آمینواسیدهای دیگر (جهت تولید آمینواسیدهای جدید) می‌باشد. بنابراین چند نوع واکنش در سلولها برای برداشت گروه آمین وجود دارد:

الف) واکنشهای ترانس آمیناسیون:



در این واکنشها، گروه α -آمین یک آمینواسید به کربن α ی یک کتواسید منتقل می‌شود و بدین طریق یک آمینواسید و یک کتواسید جدید بوجود می‌آید. واکنشهای ترانس آمیناسیون توسط آنزیمهای ترانس آمیناز (آمینوترانسفراز نیز نامیده می‌شوند) مختلفی کاتالیز می‌شوند. مکانیسم عمل کلیه ترانس آمینازها مشابه بوده و

کوآنزیم آنها مشتقی از ویتامین B_6 یعنی پیریدوکسال فسفات (PLP) می‌باشد. در طی واکنش ترانس آمیناسیون پیریدوکسال فسفات به عنوان یک ماده حد واسط در انتقال گروه آمین شرکت می‌نماید (شکل 1-ا). PLP کوآنزیم چندین واکنش دیگر نیز می‌باشد.

توجه: واکنشهای ترانس آمیناسیون فقط مختص گروههای α -آمین نیست. به عنوان مثال گروه δ -آمین مربوط به آمینواسید اورنیتین نیز به سادگی ترنس آمینه می‌شود و گلماتات γ -سمی آلدئید می‌سازد.

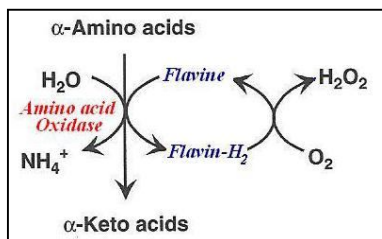
(ب) واکنشهای دآمیناسیون:

بر حسب نوع واکنش به چند گروه قابل تقسیم هستند:

* دآمیناسیون اکسیداتیو: اغلب اسیدآمینو گلوتامات در این نوع واکنش شرکت می کند. اسیدهای آمینه دیگر، گروه آمین خود را به

α -کتوگلوئارات انتقال داده و گلوتامات تولیدی در این واکنش شرکت می کند. این واکنشها به نوبه خود به دو نوع قابل تقسیم

هستند:

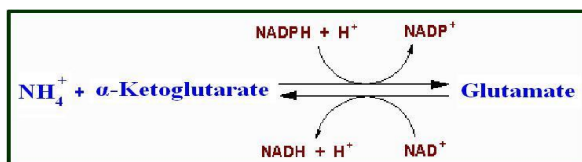


(1) دآمیناسیون اکسیداتیو با مصرف اکسیژن: که مهمترین آنزیمهایی که این نوع واکنش را کاتالیز می کنند عبارتند از (شکل 2- روبرو):

▪ L-آمینو اسید اکسیداز: اکسیدکننده اغلب اسیدهای آمینه (بجز آنهایی که حاوی OH هستند).

▪ D-آمینو اسید اکسیداز: اکسیدکننده تمام D-آمینو اسیدهای تولیدی توسط باکتریهای روده ای یا موجود در رژیم غذایی و گلايسين.

(2) دآمیناسیون اکسیداتیو بوسیله آنزیمهای دهیدروژناز: مهمترین آنزیم کاتالیزکننده این واکنش:



▪ گلوتامات دهیدروژناز (GDH): این آنزیم بیشترین

فعالیت را در کبد و کلیه دارد و توسط GTP و ADP

فعال و توسط ATP و GTP و NADH مهار می شود.

این آنزیم به علت اینکه از هردو کوآنزیم $NADP^+$

NAD^+ استفاده می کند یک آنزیم منحصر به فرد است

(شکل 3- بالا).

* دآمیناسیون هیدرولیزی (واکنشهای برداشت گروه آمیدی): این نوع واکنش تنها بر روی گلوتامین (Gln) و آسپاراژین (Asn)

انجام شده و باعث جدا شدن گروه آمین زنجیره جانبی آنها می گردد.

متابولیسم اسیدهای آمینه غیر ضروری

آنزیمهای گلوتامات دهیدروژناز، گلوتامین سنتتاز و ترانس آمینازها نقش محوری در ساخت اسیدهای آمینه دارند. آنها با کمک هم یون آمونیوم

معذنی را به نیترژون آلی α -آمین در اسیدهای آمینه مختلف تبدیل می کنند.

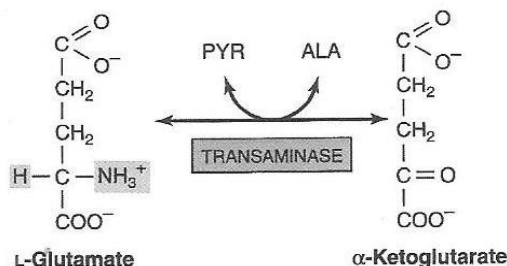
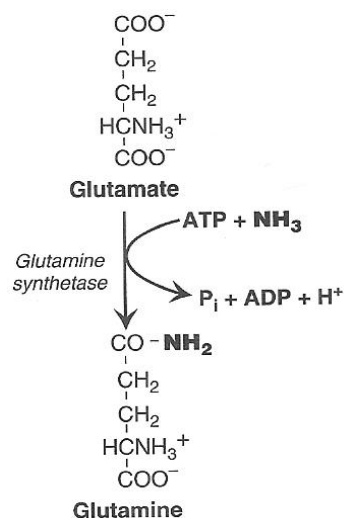
(1) گلوتامات: آمیناسیون احیایی α -کتوگلوئارات تحت تاثیر گلوتامات دهیدروژناز (GDH)

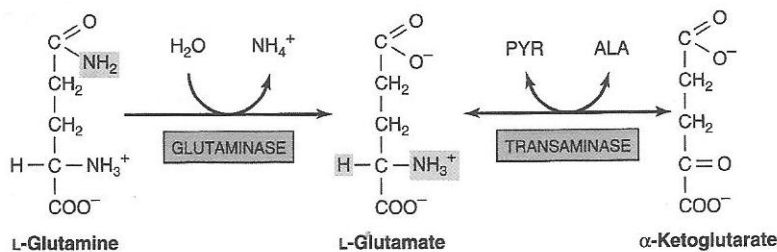
انجام می شود. این واکنش علاوه بر ایجاد L-گلوتامات، یکی از نخستین مراحل کلیدی در ساخت

بسیاری از اسیدهای آمینه است. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن گلوتامات به α -

کتوگلوئارات می گردد. همچنین سنتز و تخریب آن توسط آنزیم آمینوترانسفراز با تبدیل شدن آن به

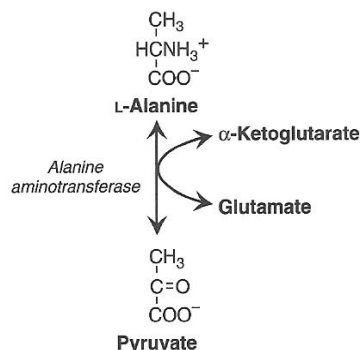
α -کتوگلوئارات (و بالعکس) صورت می گیرد (شکل 3).





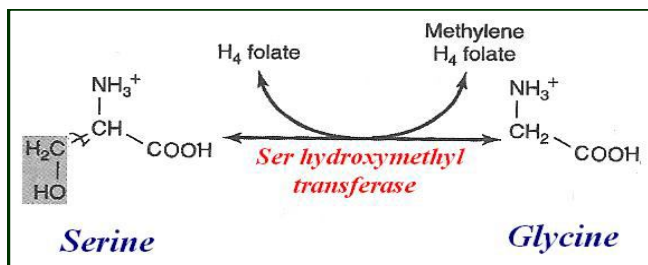
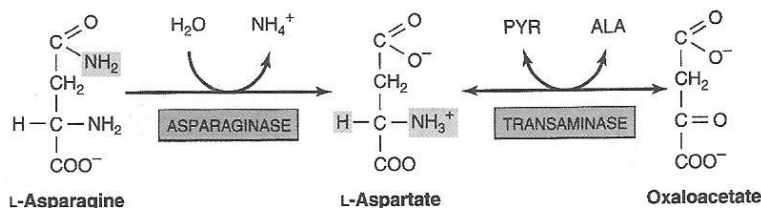
(2) **گلوتامین**: ساخت آن از گلوتمات به کمک گلوتامین سنتتاز صورت می گیرد. این واکنش یک طرفه می باشد (شکل 4-روبرو). واکنش در جهت عکس توسط آنزیم دیگری بنام گلوتامیناز باعث کاتابولیزه شدن گلوتامین به گلوتمات می گردد. این واکنش نیز یک طرفه می باشد.

(3) **آلانی**: از ترانس آمیناسیون پیرووات توسط آنزیم آمینوترانسفراز، آلانین ایجاد میگردد. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن آلانین به پیرووات می گردد.

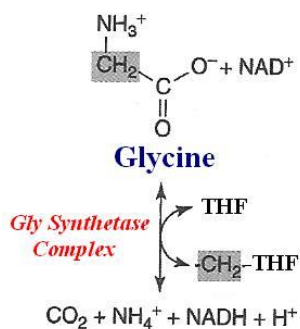


(4) **آسپارتات**: از ترانس آمیناسیون اگزالواستات، آسپارتات ایجاد می گردد. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن آسپارتات به اگزالواستات می گردد.

(5) **آسپاراژین**: ساخت آسپاراژین از آسپارتات به کمک آنزیم آسپاراژین سنتتاز صورت گرفته و شبیه ساخت گلوتامین می باشد با این تفاوت که در اینجا به جای یون آمونیوم آزاد از گلوتمات به عنوان منبع نیتروژن استفاده می گردد. تجزیه آسپاراژین به آسپارتات توسط آنزیم دیگری به نام آسپاراژیناز صورت میگیرد. این دو واکنش نیز یک طرفه می باشد.



(6) **سرین**: این آمینواسید از یکی از واسطه های گلیکولیز به نام 3-فسفوگلیسرآت و همچنین از گلایسین (با کمک آنزیم سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز کبدی) می تواند ساخته شود. کاتابولیزه شدن آن نیز از طریق تبدیل شدن آن به گلایسین یا از طریق تبدیل آن به پیرووات صورت می گیرد.



(7) **گلایسین**: سنتز آن از راه های گوناگون صورت می گیرد. سوسترهایی مانند گلی اگزالات، سرین، کولین و دی اکسید کربن می توانند به گلایسین تبدیل شوند. کاتابولیزه شدن آن نیز از طریق تبدیل آن به سرین و سپس به پیرووات انجام می گیرد. با این حال عقیده بر این است که مسیر اصلی کاتابولیسم گلایسین و سرین، شکستن گلایسین به CO_2 ، NH_4^+ باشد.

الف- گلایسینوری: اختلالی ناشی از نقص بازجذب در توپولهای کلیه می باشد که در آن دفع روزانه مقادیر زیادی گلایسین در ادرار دیده می شود.

ب- هیپراگزالوری اولیه: نوعی اختلال متابولیکی ناشی از نقص در کاتابولیسم گلایسین

می‌باشد. بنابراین دفع مقادیر زیادی از اگزالات منجر به نفروکلسیروز و عفونت دستگاه ادراری و بدنال آن هیپرتانسیون و در نهایت مرگ زودهنگام می‌گردد.

(8) **پرولین**: این آمینواسید با کاتابولیزه شدن به گلو تامات تبدیل می‌گردد. واکنشهای برگشت نیز بطور متقابل باعث ایجاد پرولین از گلو تامات می‌گردد.

(9) **سیستئین**: این اسید آمینه از متیونین و سرین ساخته می‌شود. تخریب آن نیز از دو مسیر انجام می‌پذیرد:

1- مسیر مستقیم اکسیداتیو (سیستئین سولفینات).

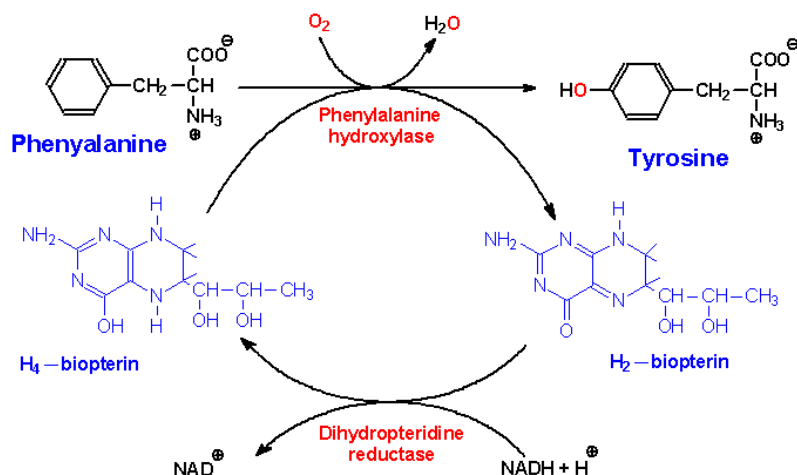
2- مسیر ترانس آمیناسیون (3-مرکاپتوپیروات یا تیول پیروات).

همانند نقصهای متابولیکی آمینواسیدهای دیگر، که عمدتاً نادر می‌باشند، اختلالات متابولیکی مختلف اما کمیاب در مسیر متابولیسم سیستئین یافت شده است که دو نمونه از مهمترین آنها عبارتند از:

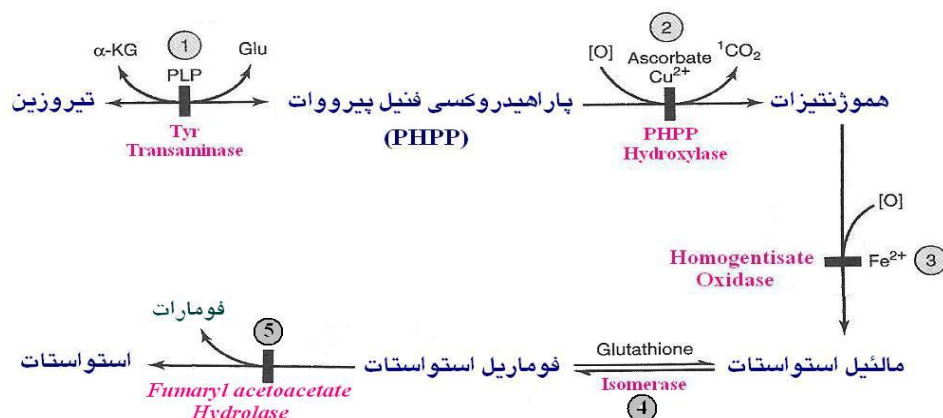
الف - **سیستینوری** (سیستین-لیزینوری): ناشی از نقص در باز جذب کلیوی این اسید آمینه به همراه آمینواسیدهای لیزین، آرژنین و اورنیتین.

ب - **سیستینوز** (بیماری ذخیره‌ای سیستین): نوعی نقص نادر لیزوزومی که در آن انتقال سیستین مختل شده، بنابراین بصورت بلورهایی در بافتها رسوب نموده و از جمله منجر به اختلال در اعمال کلیوی می‌گردد که منجر به مرگ در جوانی می‌گردد.

(10) **تیروزین**: حاصل تاثیر بر فنیل آلانین می‌باشد. این واکنش غیر قابل برگشت می‌باشد، بنابراین فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری محسوب می‌گردد. مسیر متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین را به صورت زیر می‌توان نشان داد:

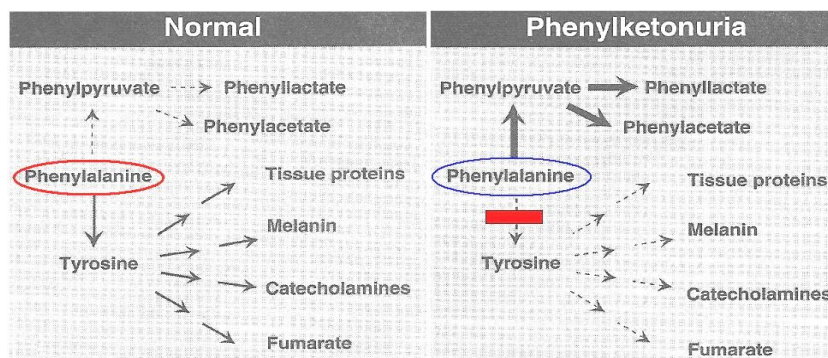


همانگونه که در شکل بالا دیده می‌شود، تیروزین به کمک کمپلکس آنزیمی فنیل آلانین هیدروکسیلاز و کو آنزیمهای تترا هیدرو بیوپترین (BH4) و NADPH به تیروزین تبدیل می‌گردد و در ادامه تیروزین به صورت زیر کاتابولیزه می‌گردد:



کمپلکسی مشابه با کمپلکس آنزیمی فنیل آلانین هیدروکسیلاز و با همکاری تترا هیدرو بیوپترین در هیدروکسیلاسیون تیروزین به هیدروکسی تیروزین (دوپا) و هیدروکسی تریپتوفان دخالت دارد.

اختلال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین به تیروزین ، بدلیل کمبود آنزیم یا کوآنزیم ، سبب تجمع فنیل آلانین و تبدیل آن به فنیل پیرووات ، فنیل



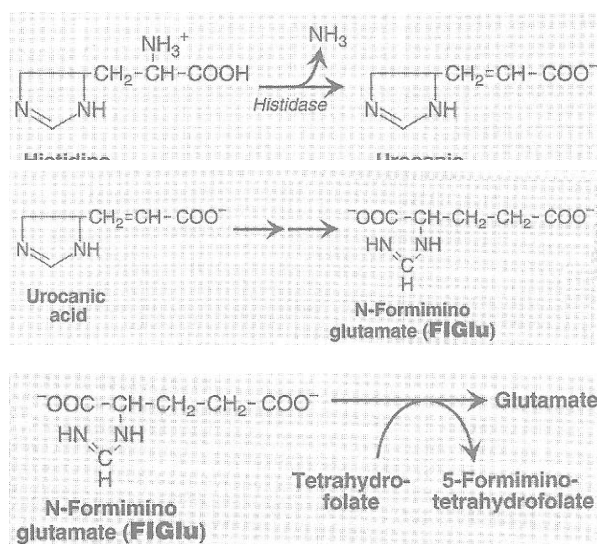
استات ، فنیل لاکتات و فنیل استیل گلوتامین و دفع ادراری آنها می شود. این اختلال را **فنیل کتونوری (PKU)** گویند.

در مسیر کاتابولیسم تیروزین نیز چند نقص آنزیمی شناخته شده است که مهمترین آن نقص در آنزیم هموگنتیزات اکسیژناز (دی اکسیژناز) می باشد که منجر به **آلکاپتونوری** می گردد.

« اختلالات کاتابولیسم تیروزین »

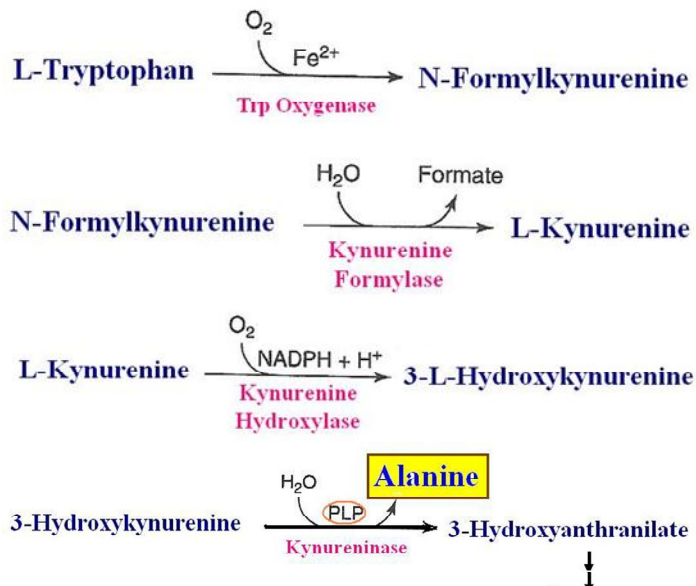
نوع اختلال آنزیمی	بیماری
5	فوماریل استواسئات هیدرولاز
1	تیروزین ترانس آمیناز
2	پارا هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز
3	هموگنتیزات اکسیژناز (دی اکسیژناز)
	تیروزینی نوع I (تیروزینوز)
	تیروزینی نوع II (سندرم ریچتر - هانهارت)
	تیروزینی نوع III یا تیروزینی نوزادان
	آلکاپتونوری [همراه با تیرگی ادرار ، تغییر رنگ غضروف (آکرونوز) و آرتریت]

11) هیستیدین:

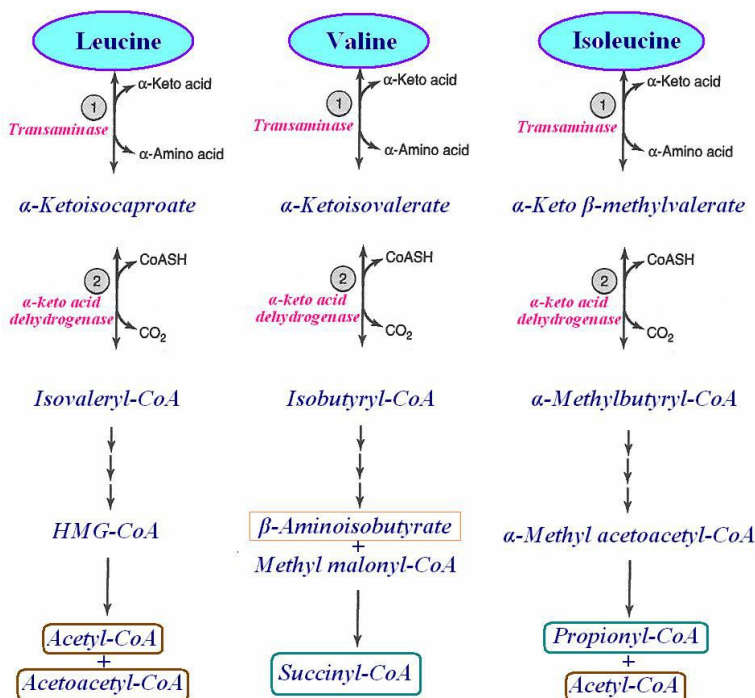


متابولیسم اسیدهای آمینه ضروری

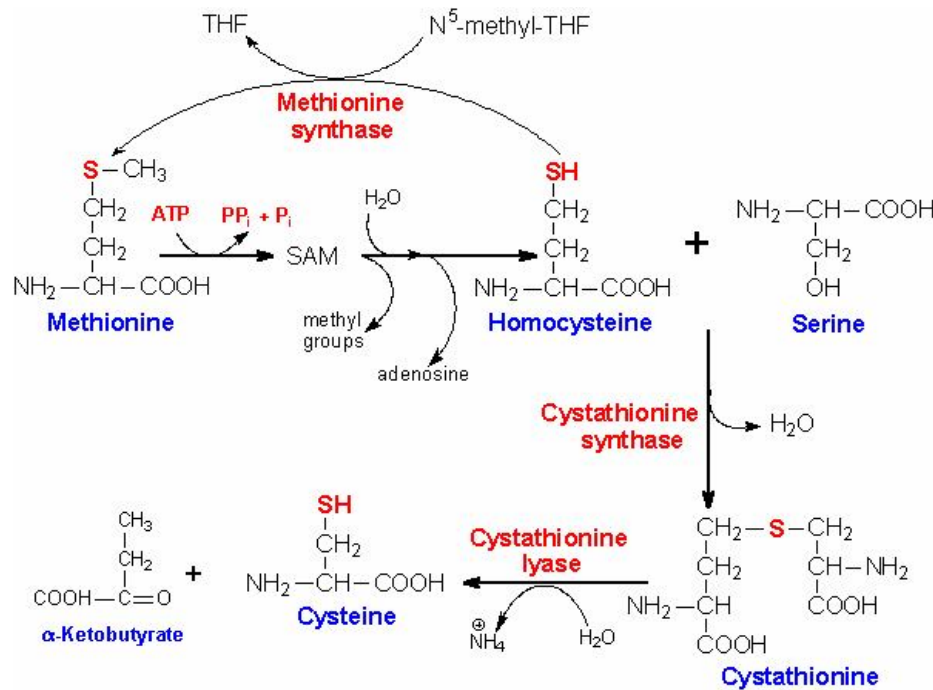
(1) تریتوفان:



(2) اسیدهای آمینه شاخه‌دار:



(3) متیونین:



سرنوشت عامل آمین حاصل از اسیدهای آمینه :

عامل آمین به شکل یون آمونیوم (NH_4^+) برای سلولهای بدن بخصوص سلولهای مغزی سمی است. بنابراین این یونها باید به شکل غیر سمی از بافتهای کاتابولیزه کننده اسیدهای آمینه به کبد (برای تشکیل اوره) و کلیه انتقال یافته تا از بدن دفع گردد. پس سرنوشت آن به طور خلاصه به صورتهای زیر می-باشد:

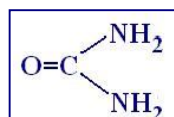
- تبدیل به گلوتامات به وسیله آنزیم گلوتامات دهیدروژناز
- تبدیل به گلوتامین به وسیله آنزیم گلوتامین سنتتاز
- تبدیل به اوره

در بافتهای کاتابولیزه کننده ، عامل آمین اکثر اسیدهای آمینه طی واکنشهای ترانس آمیناسیون به α -کتوگلوئارات منتقل شده تا تولید α -کتواسید مربوطه و گلوتامات نماید. اسکلت α -کتواسید در مسیرهای اختصاصی کاتابولیزه می گردد (مباحث بالا) و گلوتامات با دریافت دومین عامل آمین از یون آمونیوم طی واکنش گلوتامین سنتتاز ، تولید گلوتامین می کند. گلوتامین دو یون آمونیوم را به شکل غیر سمی به کبد برده و در آنجا طی واکنشهای گلوتامیناز و L-گلوتامات دهیدروژناز (GDH) آنها را آزاد می کند (شکل...) تا در سنتز اوره شرکت کند.

[نکته 1: آلانین نقش مشابهی در انتقال یون آمونیوم از عضلات به کبد دارد. آلانین پیرووات حاصل از گلیکولیز را به کبد برده (چرخه گلوکز - آلانین) تا در سنتز گلوکز شرکت نماید].

[نکته 2: واکنشهای L-آمینواسید اکسیداز و آسپاراژیناز منابع دیگر تamin یون آمونیوم برای سنتز اوره هستند].

چرخه اوره



سنتز اوره در طی پنج واکنش آنزیمی در کبد (در دو بخش میتوکندریایی و سیتوزولی) انجام می گیرد.

I. به دنبال ترکیب یک یون آمونیوم با یک مولکول CO_2 و مصرف دو مولکول ATP (آزادسازی دو مولکول ADP و یک P_i)، تولید کاربامیل

فسفات می شود. آنزیمی که این

عمل را کاتالیز می نماید،

کاربامیل فسفات سنتتاز I

(CPS-I) نامیده می شود.

II. در مرحله دوم انتقال کاربامیل بر

روی اورنیتین توسط **اورنیتین**

ترانس کاربامیلاز (OTC) منجر

به تولید سیترولین می گردد.

III. در مرحله سوم، اتصال آسپارات به

سیترولین و تولید آرژینوسوکسینات

توسط **آرژینوسوکسینات سنتتاز**

صورت می گیرد که نیاز به هیدرولیز

یک مولکول ATP به AMP دارد

(مصرف دو پیوند پرانرژی).

IV. مرحله چهارم، جداسازی اسکلت

کربنی آسپاراتات به شکل **فومارات**

از آرژینوسوکسینات توسط

آرژینوسوکسیناز صورت گرفته و

تولید آرژینین می نماید.

V. مرحله پنجم، جداسازی اوره از آرژینین توسط **آرژیناز** انجام می گیرد و بنابراین مجدداً اورنیتین تشکیل می گردد.

در این مسیر باید به چند نکته توجه نمود:

a. واکنش های 2 تا 5 ایجاد یک چرخه می نمایند (اورنیتین مصرفی در واکنش 2 مجدداً در واکنش 5 تولید می گردد).

b. واکنش های 1 و 2 در میتوکندری و واکنش های 3، 4 و 5 در سیتوزول انجام می پذیرد. بنابراین اورنیتین تولیدی در واکنش 5 برای شروع مجدد

چرخه به داخل میتوکندری رفته و سیترولین حاصل از واکنش 2 به سیتوزول بر می گردد.

c. تنظیم این مسیر توسط **N-استیل گلوتامات** انجام می گیرد که یک ترکیب فعال کننده آنزیم مرحله اول (کاربامیل فسفات سنتتاز I) بوده و

توسط آنزیم **N-استیل گلوتامات سنتتاز** و از واکنش بین استیل کو A و گلوتامات ایجاد می گردد.

d. بنابراین در این مسیر پنج اسید آمینه اورنیتین، سیترولین، آرژینوسوکسینات، آرژینین و آسپاراتات نقش دارد و گلوتامات نیز بصورت غیر

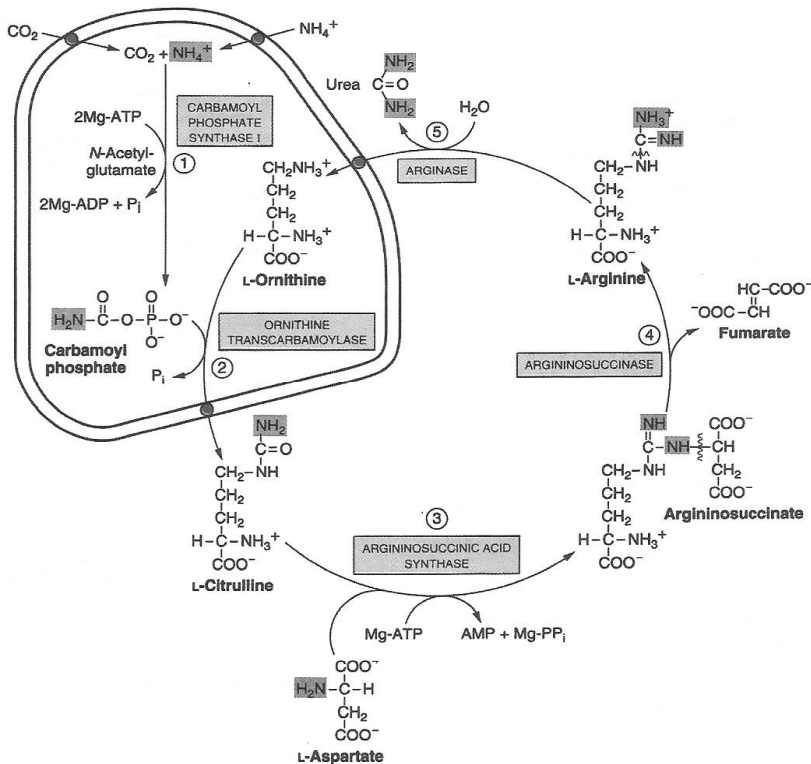
مستقیم (با تبدیل شدن به **N-استیل گلوتامات**) در این مسیر ایفای نقش می نماید.

e. یکی از دو عامل آمین اوره به شکل یون آمونیم در اختیار واکنش 1 قرار داده شده و آسپاراتات تامین کننده عامل آمین دوم می باشد. فومارات

حاصل از آن با هیدراتاسیون تبدیل به مالات و سپس دئیدروژناسیون آن منجر به تولید اگزالو استات می گردد. اگزالو استات هم می تواند تحت

تأثیر آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و با گرفتن عامل آمین، مجدداً تولید آسپاراتات کند.

f. برای سنتز هر مولکول اوره چهار پیوند پرانرژی مصرف می شود.



اختلالات متابولیک چرخه اوره :

کلیه اختلالات چرخه اوره ، موجب مسمومیت با آمونیاک می گردد ، ولی وقفه متابولیک در واکنشهای 1 و 2 ایجاد مسمومیت شدیدتر می نماید زیرا اگر سیترولین ساخته شود ، درجاتی از اتصالات کووالانسی آمونیاک به کربن صورت گرفته است. نشانه های بالینی مشترک عبارتند از: استفراغ ، امتناع از غذاهای پرپروتئین ، آتاکسی متناوب ، تحریک پذیری ، خواب آلودگی و عقب ماندگی ذهنی. استفاده از رژیم غذایی کم پروتئین باعث جلوگیری از آسیب وسیع مغزی می گردد. مصرف غذا در وعده های زیاد و به مقدار کم باعث می گردد که آمونیاک خون بطور ناگهانی بالا نرود. تجویز بنزوات و فیل استات در تمامی موارد می تواند مفید باشد که به ترتیب سبب دفع عامل آمین به شکل بنزوئیل گلیسین (هیپورات) و فیل استیل گلوتامین می گردند. تجویز آرژنین می تواند در موارد سیترولینمی و آرژینوسوسکسینیک اسیدوری مفید باشد.

«اختلالات ارثی آنزیمی سنتز اوره»

نام اختلال	نقص آنزیمی	تغییرات بیوشیمیایی
هیپر آمونمی نوع I	کاربامیل فسفات سنتتاز I (CPS-I)	افزایش آمونیاک در خون
هیپر آمونمی نوع II	اورنیتین ترانس کاربامیلاز (OTC)	افزایش آمونیاک و گلوتامین در خون
سیترولینمی	آرژینوسوکسینات سنتتاز	افزایش سیترولین در خون
آرژینوسوکسینیک اسیدوری	آرژینوسوکسیناز	افزایش دفع ادراری آرژینوسوکسینات ، ایجاد موهای شکننده و چندشاخه
هیپر آرژینینمی	آرژیناز	افزایش دفع ادراری آرژنین ، لیزین و سیستئین

مشتقات مهم اسیدهای آمینه

کراتین و کراتینین:

کراتین (Creatine) ترکیبی است که محصول واکنشهای آنزیماتیک متوالی بر روی اسیدهای آرژنین و گلیسین می باشد که در طی

دو مرحله و به ترتیب در کلیه و

کبد (و پانکراس) سنتز می گردد

و از طریق جریان خون به

بسیاری از سلولها (به ویژه

عضله) وارد می گردند و در

آنجا تحت تأثیر آنزیم کراتین-

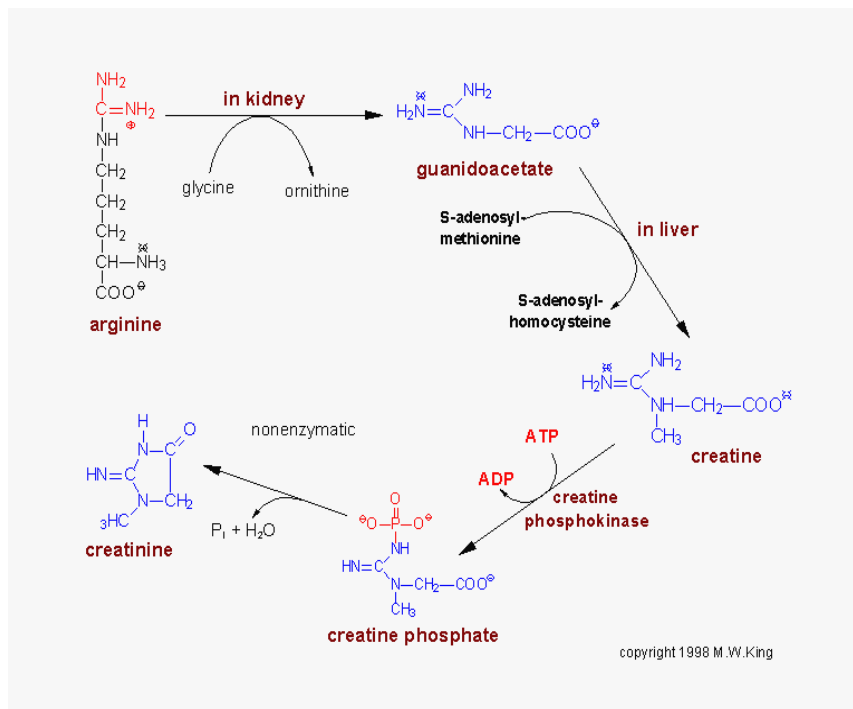
کیناز (CK) تبدیل به کراتین

فسفات می گردد (شکل روبرو).

مقدار کراتین متناسب با وزن

عضله (توده عضلانی) بدن

می باشد. روزانه 2-1 درصد

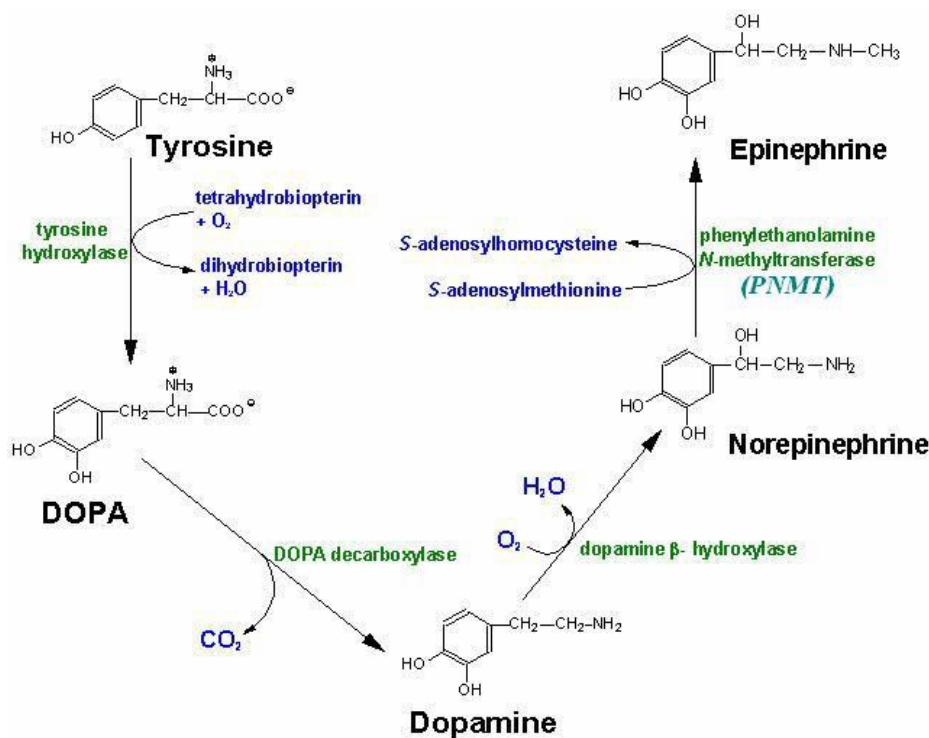


copyright 1998 M.W.King

کراتین در اثر دهیدراسیون غیر آنزیمی در عضله تبدیل به کراتینین (Creatinine) می‌گردد و تولید آن در هر فرد با سرعت ثابت صورت گرفته و میزان آن بستگی به توده عضلانی دارد. این ترکیب محلول در آب بوده و به آسانی از کلیه‌ها دفع می‌شود و برخلاف اوره، باز جذب نمی‌شود و نیز تحت تأثیر رژیم غذایی طبیعی قرار نمی‌گیرد (به طور محسوس) و در غیاب بیماری کلیوی میزان دفع آن ثابت می‌باشد. از سنجش میزان کراتینین سرم و ادرار برای بررسی GFR و عملکرد گلوMERولهای کلیوی استفاده می‌گردد.

کاتکولامین ها:

شامل دوپا (Dopa)، دوپامین، نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) و اپی‌نفرین (آدرنالین) می‌باشد. همگی از اسید آمینه‌ای به نام تیروزین ساخته می‌باشد (شکل زیر). بنابراین می‌توان گفت هیدروکسیلاسیون تیروزین منجر به تولید ترکیبی به نام دوپا می‌گردد. [توجه: واسطه ساخت ترکیبی به نام ملانین نیز می‌باشد که در ملانوسیتها صورت می‌گیرد و در افرادی که مبتلا به بیماری آلبنیسم هستند این ترکیب رنگدانه ای تولید نمی‌گردد]. دوپا در مرحله دوم با دکربوکسیلاسیون تبدیل به دوپامین گردیده و β -هیدروکسیلاسیون آن ایجاد نوراپی‌نفرین می‌نماید. متیلاسیون آن نیز (به کمک S-آدنوزیل متیونین (SAM) منجر به تولید اپی‌نفرین می‌گردد. نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین هر چند برای حیات ضروری نیستند اما برای سازش با تنش حاد و مزمن مورد نیاز می‌باشند. ترکیبات مذکور به همراه دوپامین قابلیت عبور از سد خونی و مغزی را ندارند بنابراین باید در خود مغز ساخته شوند. پس در بیماریهایی مانند پارکینسون که به دلیل کمبود دوپامین اتفاق می‌افتد، به جای تجویز دوپامین که قابلیت عبور از سد خونی - مغزی را ندارد از دوپا استفاده می‌گردد.



دو آنزیم مهم متابولیزه کننده

کاتکولامینها عبارتند از:

منوآمین اکسیداز (MAO)

و کاتکول O-متیل ترانسفراز

(COMT).

از تاثیر این آنزیمها بر

دوپامین محصولی دفعی به نام

هومووانیلیک اسید و از تاثیر

آنها بر نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین

ترکیبی به نام وانیل مندلیک

اسید (VMA) که نام دیگر

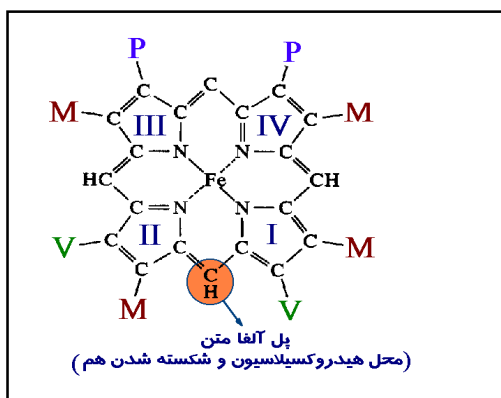
آن 3-متوکسی 4-هیدروکسی

مندلیک اسید می باشد تولید می گردد.

نکته 1: در نوعی اختلال درگیر کننده بخش مدولای غده فوق کلیه که فئوکروموسیتوما نامیده می شود، غلظت پلاسمایی و ادراری کاتکولامینها و محصولات متابولیسمی آنها مانند متانفرین ها و VMA افزایش می یابد.

نکته 2: نوراپی نفرین عمدتاً مسئول هیپرتانسیون و اپی نفرین مسئول هیپرمتابولیسم می باشد.

متابولیسم بیلی روبین

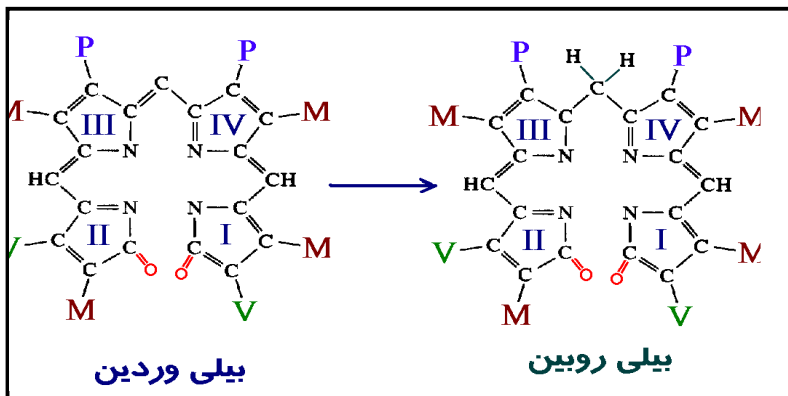


بیلی روبین به عنوان یکی از رنگیزه های صفراوی بوده و به رنگ زرد- نارنجی می باشد. این ترکیب حاصل شکستن هم (Heme) در سیستم هم- اکسیژناز میکروزومی می باشد. این ترکیب (Heme) در ناحیه پل α - متن (بین حلقه های I, II) و با دخالت NADPH و O_2 ابتدا هیدروکسیله شده و سپس شکسته میشود (بطور همزمان آهن آن نیز اکسید شده و از آن جدا میگردد و وارد مخزن آهن بدن می گردد) و ایجاد بیلی وردین (سبز رنگ)

مینماید که پس از هیدروژناسیون (احیا شدن بوسیله NADPH) تبدیل به بیلی روبین میگردد (اشکال بالا و پایین).

به طور متوسط روزانه 250-300 mg بیلی روبین تولید می گردد که از این میزان 85 درصد، مشتق از Heme مربوط به Hb

(هموگلوبین) حاصل از RBC های فرسوده



می باشد که در سیستم رتیکولاندوتلیال کبد ، طحال و مغز استخوان تخریب میگردند. 15 درصد باقیمانده مربوط به کاتابولیسم پروتئینهای هم دار دیگر نظیر میوگلوبین، سیتوکرومها، پراکسیدازها و همچنین حاصل از پیش سازهای RBC می باشد که در مغز

استخوان تخریب می گردند که به عنوان اریتروپوئز غیر موثر (Ineffective erythropoiesis) معروف میباشد.

بیلی‌روبین بعد از تولید در بافت‌های محیطی وارد کبد می‌شود (به صورت متصل به آلبومین در خون انتقال می‌یابد و به کبد میرسد که به این شکل از بیلی‌روبین، α -بیلی‌روبین یا بیلی‌روبین غیر کنژوگه یا بیلی‌روبین غیرمستقیم گفته می‌شود و در آب نامحلول است) و سریعاً توسط هپاتوسیتها برداشت میگردد (به وسیله انتقال فعال وابسته به Carrier). سپس بیلی‌روبین به طور محکم (اما برگشت پذیر) به پروتئین های محلول متصل میگردد. از جمله این پروتئین ها Z protein, Ligandin میباشد. لیگاندین محکم تر به بیلی‌روبین متصل می-گردد و باعث جلوگیری از بازگشت این ترکیب به پلاسما میگردد (برگشت آن را به تاخیر می اندازد). سپس توسط آنزیم (های) UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز، کنژوگاسیون صورت می گیرد و ایجاد دو نوع ترکیب به نامهای منوگلوکوروئید بیلی‌روبین (بیلی‌روبین نوع β) و دی گلوکوروئید بیلی‌روبین (بیلی‌روبین نوع γ) می نماید که 90 درصد آن بصورت γ -بیلی‌روبین و 10 درصد بصورت β -بیلی‌روبین می-باشد. سپس ترشح آن به درون صفرا صورت می گیرد (تصور می‌شود توسط یک سیستم انتقال فعال و برخلاف گرادپان غلظتی صورت می-گیرد). بعد از ورود این ترکیبات به درون روده، تحت تاثیر آنزیمهای β -گلوکوروئیداز کبدی، روده‌ای و یا باکتریایی و pH قلیایی روده، هیدرولیز می گردند و تبدیل به رنگدانه‌های غیر کنژوگه می گردند. تحت اثر فلور میکروبی غیرهوازی روده‌ای، بیلی‌روبین غیر کنژوگه با احیا شدن به ترکیبات متنوعی از قبیل استرکوبیلینوژن، مزوبیلینوژن و اوروبیلینوژن تبدیل میگردد که مجموعاً تحت عنوان اوروبیلینوژن از آنها نام برده می‌شود. در حدود 98 درصد از این ترکیبات باز جذب میگردند و وارد چرخه روده‌ای- کبدی (Entro-hepatic) می گردند. بخش عمده‌ای از اوروبیلینوژن‌های باز جذب شده به وسیله کبد برداشت شده و توسط صفرا دوباره دفع میگردند. 2-5 درصد از آن وارد جریان خون عمومی بدن شده و در ادرار ظاهر میگردد. بنابراین میتوان گفت که در حال سلامت و شرایط طبیعی ممکن است مقادیر بسیار ناچیزی اوروبیلینوژن (0-24 mg در 24 ساعت) در ادرار مشاهده گردد.

ناهنجاریهای متابولیسم بیلی‌روبین

بیماری‌های ارثی و اکتسابی می‌توانند بر یک یا چند مرحله از مراحل درگیر در تولید، برداشت، ذخیره سازی و دفع بیلی‌روبین تاثیر بگذارند. افزایش میزان بیلی‌روبین در سرم تحت این شرایط به عنوان هیپر بیلی‌روبینمی شناخته می‌شود و بسته به نوع ناهنجاری، نوع بیلی-روبین افزایش یافته می‌تواند متفاوت باشد. می‌توان هیپر بیلی‌روبینمی را طبقه‌بندی نمود. بعنوان مثال هیپر بیلی‌روبینمی را بسته به نوع بیلی‌روبین موجود در پلاسما (کنژوگه و غیر کنژوگه) می‌توان به هیپر بیلی‌روبینمی احتباسی ناشی از اضافه تولید، و هیپر بیلی‌روبینمی برگشتی ناشی از انسداد صفراوی و در نتیجه برگشت بیلی‌روبین به جریان خون طبقه‌بندی می‌نمایند. از بین دو نوع کنژوگه و غیر کنژوگه بیلی‌روبین، تنها نوع کنژوگه است که بدلیل محلول بودن در آب می‌تواند وارد ادرار گردد. همچنین تنها نوع غیر کنژوگه بیلی‌روبین است که بدلیل هیدروفوب بودنش می‌تواند از سد خونی و مغزی بگذرد و وارد دستگاه اعصاب مرکزی شود بنابراین فقط هیپر بیلی‌روبینمی غیر کنژوگه که

در هیپر بیلی روبینمی احتباسی یافت می شود می تواند موجب آنسفالوپاتی شود (کرنیکتروس). بر همین اساس **یرقان کولوریک¹** فقط در

هیپر بیلی روبینمی برگشتی ایجاد می شود و **یرقان آکولوریک** صرفاً در حضور مقادیر مازاد بیلی روبین غیر کنژوگه بوجود می آید.

کولوریک¹ به معنای
بوجود آمدن رنگ

انواع هیپر بیلی روبینمی ها عبارتند از:

الف - نوع غیر کنژوگه

ب - نوع کنژوگه

الف- هیپر بیلی روبینمی نوع غیر کنژوگه

(1) یرقان فیزیولوژیک:

رایجترین حالت دیده شده می باشد که در آن بیلی روبین غیر کنژوگه در نوزادان افزایش می یابد. بطوریکه در 50 درصد از نوزادان در 5 روز اول تولد این افزایش وجود دارد که علت آن، همولیز اریتروسیتها و ناقص بودن بعضی از مراحل درگیر در متابولیسم بیلی روبین و دفع آن می باشد. در نوزادان Full-term مقدار بیلی روبین غیر کنژوگه 4-5 mg/dl می باشد و در درصد کمی از تولدها تا 48 ساعت پس از تولد مقدار آن به 10 mg/dl می رسد که 7-10 روز پس از تولد به مقدار طبیعی بر میگردد.

(2) هیپر بیلی روبینمی ناشی از عوامل پیش کبدی (Pre-hepatic):

در غیاب بیماری های کبدی نوعی از هیپر بیلی روبینمی مشاهده می شود که بیشتر ناشی از تخریب پیش از بلوغ اریتروسیتها و اریتروپوئز ناقص میباشد. از آنجایی که در این حالات سرعت تولید بیلی روبین بیش از ظرفیت دفعی آن می باشد، بیلی روبین غیر کنژوگه در سرم افزایش میابد.

(3) سندرم های کریگلر - نجار (Crigler-Najjar):

بر دو نوع میباشد: سندرم کریگلر - نجار I و سندرم کریگلر - نجار II. که بر اثر نقص در آنزیم UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز ایجاد می گردند. در نوع I که ناشی از نقص کامل آنزیم می باشد، یرقان شدید مادرزادی دیده می شود و مقدار بیلی روبین غیر کنژوگه به 20-50 mg/dl نیز میرسد و در 15 ماه اول زندگی معمولاً مرگ حادث می شود. در نوع II که خوش خیم تر می باشد و ناشی از نقص نسبی در آنزیم فوق می باشد، افزایش بیلی روبین غیر کنژوگه تا 20 mg/dl مشاهده می گردد.

(4) سندرم ژیلبرت (Gillbert):

حداکثر افزایش مشاهده شده در این سندرم 3 mg/dl می باشد. ممکن است به علت نقص در آنزیم UDP-گلورونیل ترانسفراز و یا نقص در انتقال غشایی ایجاد گردد.

(5) هیپر بیلی روبینمی سمی (Toxic):

حاصل اختلال عمل کبد بر اثر سمومی مانند کلروفورم، آرسن آمینها و استامینوفن و ... می باشد.

(6) هیپر بیلی روبینمی بر اثر تغذیه از شیر مادر:

استفاده نوزادان از شیر مادر (به ویژه زمانی که مادر از قرصهای ضد حاملگی نیز استفاده نماید) باعث افزایش بیلی روبین می گردد. قسمت اعظم بیلی روبین از نوع غیر مستقیم می باشد. علت افزایش دقیقاً مشخص نیست ولی گفته می شود که وجود FFA می تواند عمل برداشت Uptake بیلی روبین را کاهش دهد.

(7) هیپر بیلی روبینمی بر اثر گرسنگی: در گرسنگی سطح بیلی روبین سرم افزایش می یابد که می تواند نتیجه افزایش تولید آن یا کاهش کلیرانس آن باشد. همچنین در گرسنگی افزایش سطح FFA و بیلی روبین با هم اتفاق می افتد که نشان دهنده این است که FFA در مرحله برداشت Uptake کبدی با بیلی روبین در اتصال به پروتئینهای غشا یا پروتئین Z رقابت کند.

ب- هیپر بیلی روبینمی نوع کنژوگه

(1) انسداد مجاری صفراوی: یا انسداد مجاری کبدی-صفراوی می تواند باعث جلوگیری از دفع بیلی روبین دی گلوکونوید و منو گلوکونوید و سایر ترکیبات دیگر گردد (یرقان کلتازی). این عامل باعث می گردد که این ترکیبات به درون وریدهای کبدی وارد شده و در خون و ادرار ظاهر گردند.

(2) سندرم دووین-جانسون: به علت نقص در ترشح کبدی بیلی روبین کنژوگه به درون صفرا ایجاد می گردد. و یک ناهنجاری ژنتیکی خوش خیم می باشد که در آن میزان بیلی روبین تام (که شکل غالب آن از نوع کنژوگه می باشد) به 2-5 mg/dl می رسد.

(3) سندرم روتور: این سندرم با هیپر بیلی روبینمی مزمن کنژوگه و سلامت بافت شناختی کبد همراه است و ممکن است به دلیل نقص در انتقال یونهای آلی (از جمله بیلی روبین) در سلولهای کبدی ایجاد شود.

اثر فنوباریتال بر میزان بیلی روبین: این دارو میزان بیلی روبین غیر کنژوگه را کاهش می دهد. علت آن القای بیان آنزیم UDP-گلورونیل ترانسفراز

(UDP-GT) می باشد. (نکته: در بیماران مبتلا به سندرم کریگلر-نجر، فنوباریتال هیچ تاثیری در غلظت بیلی روبین سرم ندارد. چرا؟)

اثر نور بر میزان بیلی روبین: نور مستقیم یا نور چراغ فلورسنت بطور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش بیلی روبین پلاسما می‌گردد که از این خاصیت برای درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادان استفاده می‌گردد (فتوتراپی). در این حالت جذب نور در طول موج 425-475 nm توسط بیلی روبین باعث تجزیه آن شده و به سرعت از طریق صفرا، مدفوع و ادرار می‌گردد.

پروتئین های پلازما

صدها پروتئین مختلف در پلاسماي خون حضور دارند که مجموعاً بنام Plasma Proteins معروفند. غلظت این پروتئینها حاصل تعادل بین سنتز (Anabolism) و کاتابولیسم (Catabolism) می‌باشد. این پروتئینها شامل: پروتئینهای فاز حاد (Acute Phase Proteins) یا APPs پروتئینهای ناقل، فیبرینوژن و فاکتورهای انعقادی دیگر، اجزای کمپلمان، ایمونوگلوبولینها (Ig)، مهارکننده‌های آنزیمی و... می‌باشد. سنتز اکثر این پروتئینها در کبد صورت می‌گیرد و به درون جریان خون وارد می‌گردند و همچنین تخریب (کاتابولیزه شدن) این پروتئینها در کبد صورت می‌گیرد.

این پروتئین ها اعمال بسیار متنوعی دارند که از آن جمله می‌توان به عمل **انتقال مواد** و ترکیبات مختلف در خون، **برقراری فشار** **انکوتیک، عمل تامپونی، عمل دفاعی، واکنشهای انعقادی و فیبرینولیز** و اعمال متفرقه اختصاصی دیگر اشاره نمود. حرکت پروتئین ها به خارج از عروق نه تنها به وسیله انتشار غیر فعال که بوسیله انتقال فعال و پینوسیتوز و آگزوسیتوز نیز صورت می‌گیرد.

پروتئینها در جریان الکتریکی در محیطهای پایه نظیر ژل آگارز، استات سلولز و... و حرکت کرده و بر حسب خصوصیات فیزیکی و میزان و نوع بار الکتریکی به طرف آند یا کاتد حرکت می‌نمایند. در صورت استفاده از محیط اسیدی گروه آمین ($-NH_2$) اسیدهای آمینه یونیزه شده و بعلت وجود بار الکتریکی مثبت به طرف کاتد حرکت می‌کنند. در محیطهای قلیایی عامل کربوکسیل یونیزه شده ملکولهای حامل بار منفی به طرف آند حرکت می‌کنند. در محیط استات سلولز در $pH=8/6$ پروتئینهای حامل بار الکتریکی زیاد با سرعت بیشتر و پروتئینهای حامل بار الکتریکی کم با سرعتی کمتر به سمت قطب مثبت حرکت کرده و تفکیک آنها را بصورت باندهای مختلف: **Albumine**, **Prealbumine**, α_1 , α_2 , β (β_1, β_2), γ میسر می‌سازند. پس از اتمام الکتروفورز، نوار مزبور را در محلول رنگ آمیزی و سپس در فیکساتور (Fixator) قرار داده، پس از شستشو با اسید استیک رقیق بوسیله دستگاه دانسیتومتر غلظت هر یک از اجزا که در ژل به صورت باندهایی ظاهر شده‌اند اندازه گیری و طرح مزبور با طرح (یا الگوی) طبیعی مورد مقایسه قرار میگیرد. تفسیر الکتروفورز پروتئینهای سرم که با استفاده از الگوهای خاص صورت میگیرد ویژگیهایی را در ارتباط با بیماریهای مختلف (سیروز، مالتیپل میلوما، سندرم

تفروتیک و ...) نشان می‌دهد که از نظر تفسیر شرایط بالینی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد و برای بدست آوردن نتایج دقیقتر از روشهای ایمونولوژیک (مانند: Enzyme Linked Immunosorbent Assay یا ELISA) میتوان استفاده نمود.

مقدار پروتئین تام سرم $6-8 \text{ gr/dl}$ می باشد که از این مقدار $3/5-5/5 \text{ gr/dl}$ مربوط به آلبومین می باشد و مقدار گلوبولینها بین $1-2 \text{ gr/dl}$ می باشد. از جمله پروتئینهایی که در دسته α_1 -گلوبولینها قرار دارد: α_1 -اسید گلیکوپروتئین (AAG)، α_1 -آنتی-تریسپین (AAT) و α_1 -فیتوپروتئین (AFP) می باشد. از دسته α_2 -گلوبولینها می توان به α_2 -ماکروگلوبولین (AMG)، سرولولپلاسمین (Cp) و هاپتوگلوبین (Hp) اشاره نمود. از دسته β_1 : ترانسفرین (TRF) (سیدروفیلین) و فاکتور کمپلمان C_4 و از گروه β_2 میتوان به β_2 -میکروگلوبولین (BMG) و C_3 اشاره نمود. از جمله پروتئینهایی که در ناحیه γ ظاهر میشوند: انواع مختلف γ -گلوبولینها (آنتی بادیها) از قبیل IgG, IgM و ... و همچنین پروتئین واکنشگر C یا CRP را می توان نام برد. همچنین در ناحیه پره آلبومین پروتئینهایی مانند: پروتئین باند شونده به رتینول (RBP) و ترانس تایرتین (TTR) را می توان نام برد. غلظت تمام یا بعضی از پروتئینهای مذکور در شرایط پاتولوژیکی مختلف ممکن است تغییر نماید. معمولترین تغییرات در غلظت پروتئینها در حالات بیماری که عموماً به نام پاسخ فاز حاد (APR) یا Acute Phase Response معروف هستند دیده میشود که یک پاسخ غیراختصاصی در حالت التهابی (مانند: عفونت، بیماری های ایمنی و ...) و آسیب بافتی (مانند: تروما، جراحی، انفارکتوس میوکارد، تومورها و ...) میباشد. پروتئینهایی که متأثر از این پاسخ (پاسخ فاز حاد) هستند معروف به پروتئینهای فاز حاد (APP) یا Acute Phase Protein میشوند. غلظت بعضی از آنها در پاسخ به APR افزایش می یابد که به نام Positive APPs (پروتئینهای فاز حاد مثبت) معروف هستند. از جمله پروتئینهایی که در این دسته جای میگیرند می توان از: α_1 -اسید گلیکوپروتئین (AAG)، α_1 -آنتی-تریسپین (AAT)، سرولولپلاسمین (Cp) و هاپتوگلوبین (Hp)، C_4 ، C_3 و CRP نام برد. غلظت گروه دیگری از پروتئینها در پاسخ به APR کاهش می یابد که به نام Negative APPs (پروتئینهای فاز حاد منفی) معروفند. مانند: TTR، آلبومین و ترانسفرین (TRF).

آلبومین

یک پروتئین گلوبولی کوچک، با وزن ملکولی 66 KDa می باشد. پروتئین عمده پلاسما محسوب می گردد و بیشتر از نیمی از پلاسما را تشکیل می دهد. به همین علل این پروتئین جزو پروتئین عمده و اصلی در مایعات خارج عروقی بدن از قبیل مایع بینابینی، ادرار و مایع آمنیوتیک میباشد تقریباً 60% آلبومین تام بدن در فضاهای خارج عروقی حضور دارد. این ترکیب فاقد زنجیره جانبی کربوهیدراتی میباشد ولی به میزان زیاد در آب محلول می باشد و این حلالیت به علت بار خالص منفی زیادی است که در pH فیزیولوژیکی در سطح آن وجود دارد.

بیوشیمی و عملکرد آلبومین

افزایش میزان آلبومین در سلولهای پارانشیم کبدی سنتز می گردد و در مواردی مانند **سندرم نفروتیک** ممکن است میزان تولید آن تا 300 درصد یا بیشتر از آن، از حد معمول (طبیعی) آن صورت گیرد. کنترل میزان سنتز آلبومین توسط فشار اسمزی کلئیدی (Colloidal Osmotic Pressure) و نیز توسط میزان دریافت پروتئین صورت میگیرد. نیمه عمر پلاسمایی آلبومین 20-15 روز است. از اعمال اصلی آلبومین حفظ فشار اسمزی در فضاهای عروقی و خارج عروقی می باشد که تعادل مداومی بین آن دو ایجاد می نماید. آلبومین همچنین به بسیاری از ترکیبات باند شده و آنها را انتقال می دهد که عمدتاً عبارتند از: اسیدهای چرب آزاد (Free Fatty Acids)، فسفولیپیدها (PL)، یونهای فلزی، اسیدهای آمینه، هورمونها، بیلی روبین و

اهمیت بالینی

افزایش میزان آلبومین تنها در حالتی مانند دهیدراسیون حاد (Acute dehydration) و بستن طولانی مدت تورنیکه (گارو) و ... مشاهده میگردد و دارای ارزش بالینی زیادی نمی باشد، اما کاهش آن عمدتاً حائز اهمیت بوده و در شرایط زیر دیده می شود:

آنآلبومینمی (Analbuminemia): افرادی که این نقص ژنتیکی نادر را دارا هستند، سطح پلاسمایی آلبومین آنها کمتر از 0/5 gr/l می باشد اما اگر ادمی هم در این افراد وجود داشته باشد خفیف میباشد.

التهاب (Inflammation): التهاب حاد و مزمن از رایجترین علل هیپوآلبومینمی میباشد که این امر منتج از افزایش مصرف آن توسط سلولها، کاهش سنتز آن و ورود آن به درون فضای خارج عروقی می باشد.

بیماری کبدی (Hepatic disease): کاهش آلبومین در اکثر موارد بیماری سلول کبدی، ناشی از افزایش سطح ایمونوگلوبولینها، خروج آن از عروق به فضای خارج عروقی، مهار مستقیم سنتز آلبومین به وسیله توکسینها و الکل می باشد.

دفع ادراری (Urinary loss): گلومرول کلیوی به عنوان یک غربال ملکولی عمل می کند و مواد را با توجه به شعاع (اندازه) ملکولی آنها عبور میدهد که اندازه آنها ارتباط معکوس با میزان دفع آنها دارد. با توجه به کوچک بودن نسبی آلبومین، مقادیر قابل توجهی از آن به درون توبولها فیلتره می گردد. به ازای هر گرم کراتینین 20mg آلبومین در ادرار طبیعی وجود دارد. دفع بیشتر از این مقدار نشان دهنده افزایش میزان فیلتراسیون و وجود آسیب توبولی می باشد. هر چند افزایش میزان فیلتراسیون در **تمرینات ورزشی** و در **رتب** نیز ممکن است صورت گیرد بنابراین آلبومین ادراری باید تحت شرایط کنترل شده و به صورت تکراری سنجش گردد و مشخص گردد که آیا

این افزایش به علل بالینی می باشد یا خیر. به استثنای حالت آنالبومینی ارثی، پایین ترین سطح البومین پلاسمايي در افراد مبتلا به سندرم نفروتیک دیده میشود.

اتلاف از طریق دستگاه گوارش (Gastrointestinal loss): بیماری التهابی دستگاه گوارش و انتروپاتی های از دست-دهنده پروتئین، با اتلاف آلبومین همراه می باشد.

سوء تغذیه ی پروتئین (Malnutrition): توجه به میزان آلبومین سرم می تواند در تعیین و ارزیابی وضعیت تغذیه ای پروتئینی مفید باشد هرچند در اغلب موارد به ویژه در کشور های توسعه یافته کاهش میزان البومین به APR (واکنش فاز حاد) نسبت داده می شود.

α_1 - اسید گلیکوپروتئین (AAG):

به نام **اوروسموکوئید** نیز معروف بوده و در کبد سنتز می شود. بخش عمده (45%) ساختار آن را کربو هیدرات (اسید سیالیک 12%) تشکیل می دهد. بنابراین دارای مقدار زیادی بار منفی در سطح خود می باشد و در نتیجه قابلیت زیادی در اتصال به هورمونهای لیپوفیلیک (پروسترون) و بازی و نیز داروهای مانند پروپرانولول، کلرپرومازین، کوکائین و بنزودیازپین داشته و در دسترس پذیری آنها را کاهش می دهد. پس در زمانهایی که میزان پلاسمايي AAG افزایش می یابد ممکن است نیاز باشد که دوز داروها افزایش یابد. در APR به ویژه در التهاب دستگاه گوارش و نئوپلاسمهای بدخیم افزایش و در سندرم نفروتیک کاهش می یابد (به دلیل وزن ملکولی پایین).

α_1 - آنتی تریپسین (AAT):

از دسته Serpin ها یا مهارکننده های پروتئیناز دارای Ser در جایگاه فعالشان می باشد. در کبد سنتز می گردند و مهمترین مهارکننده الاستاز لکوسیستی (آنزیم تجزیه کننده الاستین که به عروق و برنش در شش خاصیت ارتجاعی می بخشد) می باشد. کاتابولیسم آن در کبد از دو راه صورت می گیرد: 1) کمپلکس AAT-پروتئاز بوسیله گیرنده های کبدی برداشته می شوند. 2) AAT دیسایلیله بوسیله گیرنده های آسفالو گلیکوپروتئینی برداشته می شود.

α_1 - آنتی تریپسین از لحاظ غلظت بیشترین مقدار را در بین مهارکننده های پروتئاز در سرم دارا است. فقدان یا کاهش آن باعث از بین رفتن خاصیت ارتجاعی برنشها و ایجاد آمفیزم می گردد. جرم ملکولی آن 52 KDa است، بنابراین به علت اندازه کوچکی که دارند قادر به ورود به درون بافتها را دارند و باعث جلوگیری از اثر الاستازها و در نتیجه جلوگیری از دست رفتن الاستیسته آنها می گردد.

در APR و نیز تحت تاثیر استروژنها مقدار α_1 -آنتی تریپسین افزایش می یابد. در ناهنجاریهای از دست دهنده پروتئین (مانند اختلالات کلیوی)، سندرم دیسترس تنفس نوزادی، سیروز کبدی و کارسینومای سلول کبدی مقدار آن کاهش می یابد. همچنین بطور ژنتیکی در برخی از افراد α_1 -آنتی تریپسین به میزان کمی بیان می گردد (معمولترین فنوتیپهای ناقص که از لحاظ بالینی مهم می باشند شامل PiZZ و PiSZ می باشد).

α_1 - فیتوپروتئین (AFP) :

آنالوگی از آلبومین بوده و تقریباً 4% کربوهیدرات دارد و در دوران جنینی به عنوان پروتئین سرمی غالب محسوب می گردد. افزایش آن در:

- ☒ پلاسمای زنان بارداری که دارای جنین با مجرای باز عصبی یا نقص در دیواره شکمی جنین هستند
- ☒ در جنینهای چندتایی
- ☒ مرگ جنینی
- ☒ خونریزیهای جنینی - مادری
- ☒ کارسینومای سلول کبدی در بچه ها و بزرگسالان دیده می شود.

کاهش آن در زنان حامله ای که دارای جنین مبتلا به سندرم داون (تری زومی 21) و یا تری زومی 18 هستند دیده می شود .

α_2 - ماکروگلوبولین (AMG) :

مهارکننده پروتئیناز پلاسمایی محسوب شده و در کبد سنتز می گردد. وزن آن 725 KDa بوده و به همین علت در سندرم نفروتیک دفع آن صورت نمی گیرد و از طرف دیگر سنتز آن به همراه بسیاری از پروتئینهای دیگر برای جبران پروتئین از دست رفته صورت می گیرد.

علل افزایش آن:

◀ در موارد افزایش استروژن

◀ در نوزادان و بچه ها

در سندرم نفروتیک

علل کاهش: در پانکراتیت حاد شدید و در افراد با کارسینومای پیشرفته پروستات

سرولوپلاسمین (Cp):

یک α_2 -گلوبولین حاوی 95% مس تام پلاسما می باشد. با این وجود گفته می شود که احتمالا مهمترین ناقلین مس در پلاسما، آلبومین و ترانس کوپرین می باشند. سنتز آپوسرولوپلاسمین در کبد صورت می گیرد. افزوده شدن Cu به زنجیره پلی پپتیدی توسط ATPase نوع P انجام می گیرد و باعث ایجاد سرولوپلاسمین می گردد (در بیماری ویلسون Wilson این ATPase وجود ندارد). آپوسرولوپلاسمین حتی در غیاب Cu یا ATPase نیز سنتز می گردد، اما اکثرا در درون سلول تخریب می گردند و تنها مقادیر کمی از آن وارد جریان خون می گردد. این پروتئین دارای خاصیت فرواکسیدازی می باشد، بنابراین از طریق اکسید کردن Fe^{2+} به Fe^{3+} باعث کمک به الحاق آهن به درون ترانسفرین می گردد. پس میتوان نتیجه گرفت که سرولوپلاسمین در انتقال آهن نقش دارد.

علل افزایش:

در APR

در موارد افزایش استروژن (در حاملگی و مصرف خوراکی ترکیبات ضد حاملگی)

علل کاهش:

نقص ژنتیکی در Cp

ناکافی بودن میزان مس در رژیم غذایی

ناتوانی در آزادسازی Cu^{2+} از سلولهای روده ای به درون خون (حالتی که در بیماری منکه Menke دیده می شود).

در خونریزی ها

در سندرمهای از دست دهنده پروتئین از کلیه یا دستگاه گوارش

بیماری ویلسون Wilson : علت آن جهش در ژن ATPase نوع P می باشد. نتیجه آن عدم دفع مس با صفرا و تجمع آن در کبد،

مغز، کلیه و RBC و ایجاد مسمومیت با مس می باشد. در سلولهای کبدی افزایش مس مانع از جفت شدن مس با آپوسرولوپلاسمین گردیده،

بنابراین سرولوپلاسمین پلاسما کاهش می یابد. همچنین مسمومیت با مس باعث کمخونی همولیزی، بیماری مزمن کبدی (سیروز، هپاتیت)،

سندرم عصبی ناشی از انباشت مس در هسته های قاعده ای و تشکیل **حلقه کیزر-فلشر** (رنگدانه سبز یا طلایی) دور قرنیه می گردد. تشخیص:

(1) در بیوپسی بافت کبدی: مقدار مس بیش از $250 \mu\text{g}$ به ازای هر گرم وزن خشک کبد باشد.

(2) میزان سرولوپلاسمین پلاسما: کمتر از 20 mg/dl باشد.

درمان: رژیم کم مس و تجویز همیشگی پنی سیلامین (که شلاته کننده مس بوده و باعث دفع آن می گردد).

بیماری منکه Menke: علت آن جهش در ژن ATPase نوع P می باشد که باعث عدم آزاد شدن مس از روده و سلولهای دیگر به

درون خون می گردد. بنابراین آنزیمهایی مانند لیزیل اکسیداز که وابسته به مس می باشند عملکرد خود را از دست می دهند. این بیماری،

بیماری موی مجعدی یا فری نیز نامیده می شود و اختلال وابسته به X بوده و نوزادان پسر را درگیر می کند. کبد درگیر این بیماری نمی شود

زیرا ATPase به مقدار کمی در آن بیان می گردد. این بیماری بافتهای دیگر مانند دستگاه عصبی، بافت همبند و عروق را درگیر ساخته و در

شیرخوارگی باعث مرگ می گردد.

ترانسفرین (Tf):

آپوترانسفرین یک پروتئین انتقال دهنده پلاسمایی می باشد که عمل انتقال آهن از یک ارگان به ارگان دیگر را بر عهده دارد. نام دیگر

آن سیدروفیلین است. این β_1 -گلوبولین (75 Kda) دارای 2 جایگاه اتصال به آهن در هر ملکول می باشد. هر کدام از این مکانها می تواند به

یک یون Fe^{3+} و به همراه آن به یک یون HCO_3^- متصل گردد. کمپلکس آپوترانسفرین- Fe^{3+} به نام **ترانسفرین** معروف است. به طور

طبیعی تقریباً $2/5 \text{ mgr}$ آهن در پلاسما وجود دارد. ترانسفرین همچنین در درون سیتوزول بسیاری از سلولها وجود داشته و ممکن است به

عنوان یک ناقل داخل سلولی آهن عمل مینماید.

به علت اینکه در حالت طبیعی تنها **یک سوم** مکانهای قابل اتصال به آهن در ترانسفرین به وسیله Fe(III) اشغال شده است، بنابراین

ظرفیت ترانسفرین در اتصال به آهن نیز مورد توجه قرار می گیرد. به همین خاطر در بررسی های آزمایشگاهی از واژه TIBC استفاده می-

گردد. TIBC یا Total Iron Binding Capacity به ماکزیم غلظت آهن که می تواند به پروتئین های سرم به ویژه ترانسفرین متصل

گردد گفته می شود. بنابراین می توان میزان کل ترانسفرین سرم را تقریباً معادل TIBC در نظر گرفت. مقدار TIBC در ناهنجاریهای

متابولیسم آهن تغییر می نماید. کاهش اشباع ترانسفرین (کاهش نسبت آهن به TIBC) در کم خونی فقر آهن و اواخر دوران بارداری و

افزایش اشباع ترانسفرین در مواردی مانند کواشیورکور، نفروز و بیماری های مزمن کبد، اریتروپوئز ناقص، وقفه در سنتز Hb (تالاسمی

و...)، افزایش بیش از حد آهن دیده می شود.

فریتین:

ترکیب اصلی ذخیره کننده آهن و یک ملکول کروی می باشد. حاوی یک پوسته (Shell) و یک هسته کریستالی اکسی هیدروکسید آهن III $(\text{FeOOH})_x$ می باشد. کریستال مرکزی میتواند حاوی تقریباً 4000 اتم آهن باشد اما معمولاً 2000 و یا کمتر از 2000 اتم آهن در آن قرار میگیرد. آزاد شدن آهن از فریتین احتمالاً غیر آنزیمی بوده و ممکن است با احیای آن به وسیله FMN یا ترکیبات احیاکننده دیگر صورت گیرد. Fe^{2+} حاصله کریستال را ترک نموده و از طریق حفره های پوسته فریتین به بیرون نفوذ می نماید. اکسیداسیون یا احیای آهن سریع اتفاق می افتد. بنابراین فریتین به عنوان منبع قابل دسترس سریع آهن برای احتیاجات متابولیک مطرح می باشد. فریتین تقریباً در همه سلولهای بدن یافت میگردد. در هپاتوسیت های کبد و در سیستم ماکروفاژی مغز استخوان و ارگانهای دیگر به عنوان منبع ذخیره ای مهم آهن مطرح بوده و در تشکیل هموگلوبین و پروتئین های هم دار دیگر شرکت مینماید. مقادیر مشخصی از فریتین در سرم وجود دارد که غلظت آن متناسب با آهن ذخیره شده تام بدن می باشد. آسیب کبدی منجر به آزاد شدن مقادیر زیادی از فریتین به درون پلاسما می گردد.

فریتین در خون در غلظت های بسیار کم وجود دارد. به طور طبیعی یک درصد آهن پلاسما در فریتین قرار دارد. فریتین پلاسما در تعادل با ذخایر آهن بدن می باشد و تغییرات مقدار آهن در بخش های ذخیره ای در غلظت فریتین پلاسما منعکس می گردد. در واقع فریتین شاخص مناسبی جهت ارزیابی کمبود کلی آهن محسوب می گردد، به شرطی که بیماری های دیگری که تغییر دهنده میزان فریتین می باشد به موازات کمبود آهن وجود نداشته باشد. به علت اینکه در تعداد زیادی از بیماری های مزمن، غلظت فریتین افزایش می یابد. مانند بیماری های مزمن التهابی و تومورهای بدخیم و نیز در عفونت و هپاتیت ویروسی. که به رغم کاهش ذخایر آهن بدن مقادیر فریتین طبیعی و یا بالا می باشد (همچنین در هموسیدروز و هموکروماتوز).

β_2 - میکروگلوبولین (BMG):

بدون کربوهیدرات بوده و به عنوان بخشی از آنتی ژنهای لکوسیت انسانی (HLAs) محسوب میگردد. به دلیل اندازه کوچک (11/8 KDa) از غشای گلوبولینی عبور می نماید اما به طور طبیعی تقریباً به طور کامل (99%) بازجذب و کاتابولیزه می گردد (در توبول پروگزیمال کلیه). ارزش بالینی آن در تست کردن عملکرد توبول کلیوی به ویژه در افراد پذیرنده کلیه برای بررسی رد پیوند آلوگرافت (که به صورت کاهش عملکرد توبولی ظاهر میگردد) می باشد.

هاپتو گلوبین (Hp) :

یک α_2 -گلوبین می باشد و در کبد سنتز می شود. این گلوبین سریعاً به هموگلوبینهای آزاد شده از اریتروسیتها و RBCهایی که لیز شده اند متصل می گردد و باعث جلوگیری از دفع Hb , Fe می گردد و کمپکس تشکیل شده (Hp-Hb) توسط سلولهای کوپفر کبدی برداشته می شوند. **کاهش Hp اندیکاتور مهم و حساس برای همولیز محسوب می گردد.** (به طور طبیعی ، تقریباً 1% RBC از گردش خون برداشته می شوند یا به طور روزانه در داخل عروق خونی تخریب می گردند. افزایش تخریب RBCها تنها تا 2% در روز، پلاسما را به طور کامل و در غیاب یک تحریک مانند التهاب و ... تخلیه خواهد کرد).

ترانس تایرتین (TTR) :

که نام سابق آن **پره آلبومین** میباشد. پروتئین ناقل T_3 , T_4 میباشد. افزایش آن در بعضی از تومورها مانند لنفوم هوچکین (Hodgkin Lymphoma) و کاهش آن در بیماری کبدی و سوء تغذیه پروتئینی دیده می شود. اغلب از کاهش آن برای شناسایی وضعیت تغذیه پروتئینی استفاده می گردد.

پروتئین باند شونده به رتینول (RBP) :

این پروتئین در انتقال رتینول (ویتامین A) نقش دارد. کمپلکس آن با TTR باعث جلوگیری از فیلتر شدن آن و همچنین پایدار شدن تعامل بین رتینول و RBP می گردد و بعد از جدا شدن از TTR بوسیله کلیه ها از گردش خون حذف می گردد. RBP در آسیب توبول پروگزیمال کلیوی افزایش و در APR و بیماریهای کبدی و سوء تغذیه کاهش می یابد.

پروتئین واکنشگر C (C-Reactive Protein) :

پروتئین متصل شونده به پلی ساکارید می باشد. ابتدا در سال 1930 مشخص گردید که این پروتئین به پلی ساکارید C در دیواره سلولی باکتری استرپتوکوکوس پنومونیه (*Streptococcus Pneumoniae*) متصل می گردد. سنتز آن در کبد صورت می گیرد و قادر به اتصال به ترکیباتی مانند: فسفریل کولین ، فسفاتیدیل کولین و پلی آنیونهای (مانند DNA و ...) علاوه بر پلی ساکارید موجود در دیواره باکتریها ،

قارچها و پارازیت‌های پروتوزوایی می‌باشد. *CRP* باعث فعال نمودن مسیر کلاسیک کمپلمان و مشابه با آنتی‌بادیها باعث اپسونیزاسیون، فاگوسیتوز و لیز ارگانیس‌های مهاجم می‌گردد. *CRP* به عنوان یکی از حساس‌ترین *APP* ها شناخته شده است و سطح آن در پلاسما در شرایطی مانند: آنفارکتوس میوکارد (*MI*)، استرس، تروما، عفونت، التهاب، جراحی، تکثیر نئوپلاستیک و ... افزایش می‌یابد.